

# ***Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*** **dengan disfagia : Suatu Laporan Kasus**

Riadi Wirawan<sup>1</sup>, Ema Puspawati<sup>1</sup>, Abidin Wijanarko<sup>2</sup>, Indah Gianawati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bagian Patologi Klinik

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

## **ABSTRACT**

Riadi Wirawan, Ema Puspawati, Abidin Wijanarko, Indah Gianawati – *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with dysphagia. A case report*

We reported a case of a 32 year old male with diagnosis thalassaemia and dysphagia who had been hospitalized four times at two different private hospitals. The chief complaints were weakness, brownish red discoloration of urine at night until morning and dysphagia. Physical examination revealed hepatosplenomegaly. The laboratory findings were normocytic normochromic anaemia, pancytopenia, reticulocytosis, hyperactive erythropoiesis, decreased NAP score, positive Ham's test and sugar water test. These findings were in accordance with intravascular haemolytic anaemia caused by PNH. Dysphagia in this case is one of clinical manifestation of PNH. We also found disorder of liver function test such as increased transaminase activity and gGT which may be caused by cholestasis, which should be confirmed by USG.

**Key words :** intravascular haemolytic anaemia - dysphagia – haemoglobinuria – cholestasis - pancytopenia

## **ABSTRAK**

Riadi Wirawan, Ema Puspawati, Abidin Wijanarko, Indah Gianawati – *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria dengan disfagia. Suatu Laporan Kasus*

Telah dilaporkan satu kasus pria berusia 32 tahun dengan diagnosis thalassaemia dan disfagia yang telah dirawat 4 kali pada dua rumah sakit swasta berbeda. Keluhan utama merasa lemas, buang air kecil merah jernih kecoklatan mulai tengah malam sampai menjelang pagi hari disertai disfagia. Pada pemeriksaan fisik didapatkan hepatosplenomegali. Kelainan laboratorium yang didapatkan berupa anemia normositik normokrom, pansitopenia, retikulositosis, eritropoiesis hiperaktif, bilirubin indirek & aktivitas LDH meningkat, hemoglobinuria, hemosiderinuria, skor NAP rendah, uji Ham dan *sugar water test* positif. Kelainan ini sesuai dengan anemia hemolitik intravaskular yang disebabkan oleh PNH. Disfagia pada kasus ini merupakan salah satu manifestasi klinik pada PNH. Didapatkan pula kelainan faal hati berupa peningkatan aktivitas transaminase dan gGT yang mungkin disebabkan oleh kolestasis yang perlu dibuktikan dengan USG.

(B.I.Ked. Vol. 36, No. 2: 111-116, 2004)

## PENGANTAR

*Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria* (PNH) merupakan penyakit anemia hemolitik menahun, didapat, ditandai dengan hemolisis intravaskular yang disebabkan oleh defek intrinsik dari membran eritrosit yang sensitif terhadap komplemen.<sup>1,2</sup> Penyakit ini disertai dengan tanda klasik yaitu hemoglobinuria malam hari pada waktu penderita tidur yang dikaitkan dengan pH darah yang lebih asam pada malam hari. Sering kasus ini tidak terdiagnosis karena tidak diketahui tanda klasik yang jelas dan gejala klinik yang menonjol.<sup>2</sup>

Makalah ini akan membahas suatu kasus PNH yang sebelumnya telah dirawat berulang kali dengan diagnosis thalassemia disertai disfagia yang penyebabnya tidak diketahui.

## KASUS

Seorang pria berumur 32 tahun dirawat di RSUPNKM pada bulan Juli 2004. Pasien tersebut telah dirawat berulang kali di RS swasta di Jakarta. Keluhan utama pasien lemas sejak 1 minggu sebelum masuk rumah sakit merasa mual, sulit menelan terutama pagi hari. Buang air besar lancar warna coklat, buang air kecil lancar warna merah jernih kecoklatan mulai tengah malam sampai menjelang pagi hari. Selain itu pasien mengeluh adanya perdarahan gusi apabila gosok gigi, nyeri pinggang dan tidak demam.

Pasien mengaku sejak 2 tahun yang lalu warna urin merah jernih kecoklatan seperti teh dan bersifat hilang timbul, warna urin merah jernih kecoklatan terutama pada pagi hari dan malam hari. Sebelumnya pasien pernah dirawat di dua rumah sakit swasta masing-masing 2 kali dengan masalah anemia. Pada perawatan pertama pada bulan Februari 1999 Hb 6 g/dL, pasien mendapat transfusi darah hingga mencapai Hb 10 g/dL; perawatan kedua bulan September 1999 dengan Hb 7 g/dL, setelah mendapat transfusi darah Hb menjadi 10 g/dL; perawatan ketiga bulan Mei 2003 di rumah sakit swasta lain dengan Hb 1,8 g/dL, mendapat transfusi darah hingga Hb 8 g/dL dan perawatan keempat pada tanggal 23 Juli 2003 di rumah sakit yang sama dengan kadar Hb 8 g/dL. Penderita mendapat terapi

sangovitin, sanmag, ulsikur. Pada tanggal 28 Juli 2003 pasien dirujuk ke RSUPNKM dengan diagnosis akhir thalassemia dengan disfagia. Telah dilakukan pemeriksaan oesofagografi dengan hasil normal.

Pasien berasal dari Medan, sejak tahun 1991 pasien tinggal di Jakarta, menurut keluarga pasien sering merasa *stress* karena masalah ekonomi. Tidak ada anggota keluarga yang menderita penyakit seperti ini.

Pada pemeriksaan fisik tampak pucat, berat badan 58 kg, tinggi badan 162 cm, kompos mentis, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 70 x/menit, suhu 36,8°C, konjungtiva pucat, splenomegali S1, hepatomegali 2 jari bawah arkus kosta, konsistensi kenyal, tidak nyeri tekan dan tepi tumpul.

Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan Hb 5,0 g/dL, hematokrit 13%, eritrosit 1,56 juta/uL, VER 86 fL, HER 32 pg, KHER 37 g/dL, leukosit 1.000/uL, trombosit 65.000/uL, LED 153 mm dan retikulosit 72 %<sub>oo</sub> (112.320/uL). Pada evaluasi sediaan hapus darah tepi eritrosit normositik normokrom, polikromasi, dan tidak didapatkan parasit malaria. Morfologi leukosit normal jumlah berkurang dengan hitung jenis 0/1/1/52/44/2, jumlah trombosit berkurang dan morfologi normal. Pada pemeriksaan urin pagi hari didapatkan warna merah jernih kecoklatan, BJ 1,025, pH 5,0, protein negatif, glukosa negatif, darah / hemoglobin 3+, bilirubin -, urobilinogen normal, uji nitrit -, sedimen leukosit 2-4/LPB, eritrosit 0/LPB, silinder 0/LPB. Dari hasil pemeriksaan tersebut disimpulkan anemia normositik normokrom, retikulositosis dengan hemoglobinuria yang sesuai dengan anemia hemolitik intravaskular disertai pansitopenia.

Disarankan untuk evaluasi sumsum tulang, aktivitas G-6PD eritrosit, uji *Coombs*, pemeriksaan hemosiderinuria dan mioglobinuria. Selain itu disarankan pula pemeriksaan uji Ham, *sugar water test*, aktivitas *neutrophil alkaline phosphatase* (NAP), kadar feritin serum, penyaring hemostasis dan uji faal hati.

Pada pemeriksaan sumsum tulang disimpulkan distrombopoiesis, granulopoiesis tertekan dan hiperaktif eritropoiesis dengan dominasi rubrisit sesuai dengan anemia hemolitik. Aktivitas G-6PD normal, uji *Coombs* negatif, hemosiderinuria 3+

tanpa mioglobinuria. Uji Ham dan *sugar water test* positif dengan skor NAP 6 (N : 10-100), kadar feritin serum 146,2 ng/mL (N: 30 – 400). Hemostasis normal dan pemeriksaan SGOT 116 U/L, SGPT 56 U/L, gGT 96 U/L dan bilirubin total 2,7 mg/dL, bilirubin direk 0,7 mg/dL. Dari hasil pemeriksaan ini disimpulkan adanya anemia hemolitik intravaskular, pansitopenia, uji Ham, *sugar water test* positif dengan skor NAP rendah sesuai PNH yang disertai disfagia dan kelainan faal hati.

## PEMBAHASAN

Pada kasus ini, diagnosis PNH didasarkan pada gejala klinik dan pemeriksaan laboratorium. Penderita telah diberi transfusi *packed red cells* berulang dan preparat besi. Penderita mengeluh kencing berwarna merah jernih kecoklatan terutama malam dan pagi hari, perdarahan gusi, sulit menelan terutama pada pagi hari.

Keadaan yang menjadi faktor pencetus hemolitik adalah *stress* seperti infeksi, haid, transfusi, operasi, vaksinasi dan dilaporkan pula pada pemakaian preparat besi.<sup>1,2</sup> Episode hemolitik akan disertai gejala nyeri abdomen dan punggung, sakit kepala serta lemas.<sup>2</sup> Derajat hemolisis tergantung pada beberapa faktor seperti jumlah sel darah merah yang sensitif terhadap komplemen, banyaknya protein *decay accelerating factor* (DAF, CD55) dan *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL, CD59) pada eritrosit dan derajat aktivasi komplemen seperti infeksi dapat memicu peningkatan aktivasi komplemen.<sup>1,2</sup> Salah satu faktor predisposisi PNH pada penderita ini adalah *stress*, karena sosial ekonomi yang rendah. Pemberian preparat besi berulang yang dapat mempermudah terjadinya hemolitik karena retikulosit PNH yang terbentuk akan segera dilisis lagi.<sup>2</sup>

Pemeriksaan fisik ditemukan adanya konjungtiva pucat yang menunjukkan adanya anemia, sedangkan hepatosplenomegali menandakan proses hemolitik yang telah menahun.<sup>1,2</sup> Pada anemia hemolitik menahun dan berulang akan terjadi hiperaktivasi organ RES yang dapat menyebabkan terjadinya hepatosplenomegali.<sup>1,2</sup> Adanya anemia hemolitik menahun dapat menimbulkan batu empedu yang mengganggu faal hati seperti peningkatan aktivitas transaminase dan gGT.<sup>2</sup>

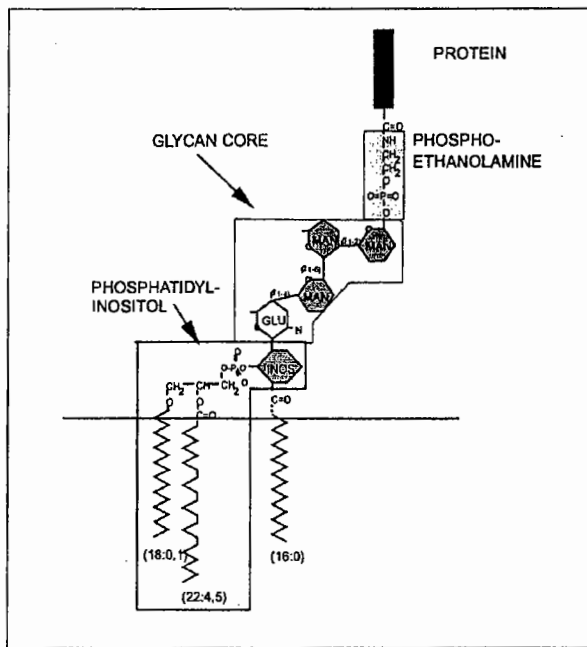
Almonte<sup>3</sup> melaporkan 1 kasus PNH dengan kelainan uji faal hati dengan peningkatan SGOT sebesar 172 U/L; SGPT 17 U/L; bilirubin total 1,8 mg/dL; bilirubin indirek 1,2 mg/dL. Peningkatan transaminase pada kasus ini kemungkinan oleh kelainan hati yang disebabkan oleh batu empedu. Pada kasus ini juga dilaporkan peningkatan transaminase terutama SGOT dan bilirubin indirek yang sesuai dengan anemia hemolitik. Selain itu peningkatan gGT menandakan adanya kolestasis yang mungkin disebabkan oleh batu empedu.<sup>4,5</sup>

Disfagia pada kasus ini terjadi terutama pagi hari pada saat serangan hemolitik terjadi. Parker dan Lee serta Luzzatto<sup>2</sup> menyatakan terjadinya disfagia karena hemoglobin plasma menginduksi terjadinya penurunan kadar *nitric oxide* pada saat serangan hemolisis yang menyebabkan peningkatan kontraksi otot esofagus.<sup>1-3</sup>

Waktu penderita pertama kali dirawat di RSCM pada pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia normositik normokrom yang disertai pansitopenia. Penyebab anemia adalah anemia hemolitik yang dibuktikan dengan penurunan kadar hemoglobin, peningkatan kadar bilirubin indirek, aktivitas LDH dan retikulosit.<sup>3,5</sup> Hemoglobinuria dengan hemosiderinuria tanpa mioglobinuria menandakan terjadinya anemia hemolitik intravaskular.<sup>5</sup> Pada penderita ini tidak ada defisiensi besi karena kadar feritin serum normal, sehingga belum diperlukan pemberian preparat besi. Pemberian transfusi *packed red cells* yang masih mengandung komplemen dapat mencetuskan proses hemolitik, oleh karena itu pemberian transfusi *washed packed red cells* sangat disarankan.<sup>2</sup> PNH biasanya menunjukkan anemia berat dengan kadar Hb 8 – 10 g/dL.<sup>3</sup> Pada pemeriksaan darah tepi didapatkan anemia normositik normokrom dengan retikulositosis seperti yang didapatkan pada kasus ini. Anemia makrositik dapat terjadi bila terdapat defisiensi asam folat.<sup>1,2</sup> Bila terdapat defisiensi besi yang disebabkan oleh hemoglobinuria dan hemosiderinuria dapat dijumpai anemia mikrositik hipokrom.<sup>2,3</sup> Didapatkan pula leukopenia dengan neutropenia, trombopenia dan skor NAP menurun.<sup>3,6,7</sup>

PNH merupakan penyakit sel stem hematopoietik didapat yang disebabkan oleh mutasi somatik spontan gen *phosphatidyl inositol glican-A* (PIG-A).<sup>6</sup> Gen tersebut terletak pada kromosom Xp21.3

yang menyebabkan inaktivasi gen *PIG-A*.<sup>6,8</sup> Gen *PIG-A* ini mengkode sintesis protein *GPI anchored*.<sup>8-11</sup> Pada sebagian besar kasus ditemukan adanya klon PNH dari seri eritrosit, granulosit, monosit dan hanya sebagian kecil klon yang mengalami defek pada limfosit.<sup>2</sup> Struktur utama protein *GPI anchored* adalah molekul *phosphatidyl inositol* inti glikan yang terdiri dari molekul glukosamin dan 3 molekul manosa serta molekul *phospho-ethanolamin* seperti terlihat pada GAMBAR 1.<sup>6</sup> Protein *GPI anchored* disintesis di aparatus Golgi, kemudian diekspresikan ke permukaan sel. Pada waktu protein *GPI anchored* terbentuk, *GPI protein linked* akan melekat pada gugus karboksil terminal dari *GPI anchored* melalui reaksi transamidasi.<sup>6</sup> Pada PNH didapatkan defek pada molekul protein *GPI anchored* atau gangguan sintesis.<sup>6,7</sup>



GAMBAR 1. Struktur penting dari protein *GPI anchored*<sup>6</sup>

Tiga macam protein *GPI anchored* yang mempunyai peran penting dalam diagnosis PNH adalah *decay accelerating factor* (DAF, CD55), *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL, CD59) yang didapatkan pada membran sel PNH dan enzim NAP yang didapatkan dalam granula sekunder neutrofil.<sup>2,7,12</sup> Menurut Johnson dan Hillmen<sup>7</sup> kelainan hematologi pada PNH selain disebabkan oleh mutasi somatik gen *PIG-A* yang

menyebabkan defisiensi protein *GPI anchored* sehingga perlekatannya dengan protein *GPI linked* tidak terjadi. Defisiensi DAF menyebabkan hambatan kerja C3, C5 *convertase*, sedangkan pada defisiensi MIRL aktivasi C5-9 tidak terhambat, sehingga terjadi sitolisis sel PNH yang dapat mengakibatkan anemia hemolitik intravaskular, neutropenia dan trombositopenia.<sup>1,2,7</sup> Sitopenia pada PNH juga disebabkan oleh faktor lain yang mengganggu ekspansi klonal dari sel hematopoietik mutan yang sebabnya belum jelas.<sup>7</sup>

Menurut Almonte<sup>3</sup> granulosit pada PNH tidak memiliki reseptor Fc RIII sehingga granulosit penderita PNH mudah mengalami aktivasi oleh komplemen yang mengakibatkan terjadinya neutropenia. Pada kasus ini didapatkan leukopenia, neutropenia dengan skor NAP menurun.

Pada pemeriksaan sumsum tulang didapatkan peningkatan kepadatan sel dan aktivitas eritropoiesis yang sesuai dengan anemia hemolitik.<sup>2,5</sup> Bila terdapat defisiensi folat dapat dijumpai eritropoiesis yang megaloblastik.<sup>2</sup> Pada defisiensi besi didapatkan seri eritrosit dengan sitoplasma sedikit, berwarna kebiruan dengan cadangan besi berkurang.<sup>5</sup> Sumsum tulang yang hiposelular dapat dijumpai pada PNH dengan komplikasi anemia aplastik.<sup>2,3</sup> Pada PNH dapat terjadi defisiensi besi yang ditandai oleh kadar feritin menurun. Keadaan ini disebabkan oleh hemoglobinuria dan hemosiderinuria yang menahun.<sup>2</sup> Pada kasus ini didapatkan sumsum tulang dengan kepadatan sel dan aktivitas eritropoiesis meningkat tanpa defisiensi besi dengan kadar feritin serum normal.

Pemeriksaan urin secara makroskopik tampak merah jernih kecoklatan, darah samar positif, ekskresi urobilinogen urin meningkat. Pada pemeriksaan sedimen urin tidak ditemukan eritrosit, tetapi hemosiderinuria positif dengan mioglobinuria negatif.<sup>2,3</sup> Pada kasus ini didapatkan hemoglobinuria yang ditandai oleh warna urin merah jernih kecoklatan, tes darah samar positif tanpa adanya hematuria dan mioglobinuria. Selain itu dijumpai hemosiderinuria. Hemoglobinuria dan hemosiderinuria sesuai dengan anemia hemolitik intravaskular.<sup>5</sup>

Selanjutnya, untuk mencari penyebab anemia hemolitik intravaskular perlu dilakukan uji aktivasi komplemen pada membran eritrosit seperti uji *Coombs* yang ternyata negatif pada kasus ini.

Untuk mengetahui adanya trauma fisik dan mekanik perlu dilakukan pemeriksaan sediaan hapus darah tepi. Pada sediaan hapus darah tepi tidak ditemukan kelainan morfologi eritrosit. Uji hemostasis normal. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan ke arah pengaruh toksin seperti adanya tanda infeksi, gigitan ular, keracunan arsen serta aktivitas G6PD normal dan tidak dijumpai parasit malaria dalam sediaan hapus.

Pada pemeriksaan laboratorium yang menyokong PNH adalah uji Ham, *sugar water test* positif dengan pemeriksaan skor NAP yang rendah.

Menurut Rosse dan Ware<sup>6</sup> pada trombosit PNH terdapat defisiensi CD59 yang menyebabkan terbentuknya kompleks C5-9, kompleks ini akan mengaktifasi trombosit yang mempermudah terbentuknya trombin. Yoon dkk<sup>13</sup> melaporkan 2 kasus PNH dengan trombosis vena yang ditemukan mutasi somatik gen PIG-A pada exon 3. Selain itu pada monosit tidak didapatkan reseptor *plasminogen activator* tipe urokinase (u-par) yang menyebabkan tidak terjadinya ligan antara reseptor u-par dengan *plasminogen activator* tipe urokinase, sehingga aktivitas fibrinolisis terhambat.<sup>3,6</sup> Pemeriksaan untuk mengetahui adanya trombosis vena yang sedang berlangsung akibat komplikasi PNH telah dilakukan pemeriksaan D-dimer dengan hasil normal. Pemeriksaan D-dimer dilakukan bila penderita mengeluh adanya rasa nyeri pada abdomen dan otot punggung untuk mengetahui adanya trombosis.<sup>3</sup> Selain itu perlu dipantau kelainan darah tepi untuk mengetahui adanya transformasi menjadi anemia aplastik, sindrom mielodisplastik atau leukemia mieloblastik akut yang dipastikan dengan pemeriksaan sumsum tulang.<sup>3</sup>

## SIMPULAN DAN SARAN

Telah dilaporkan suatu kasus *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria* dengan disfagia pada seorang lelaki berumur 32 tahun yang dirawat inap di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo selama satu bulan dengan diagnosis kerja thalassemia. Pada anamnesis didapatkan gejala anemia, disfagia pagi hari dengan hemoglobinuria terutama malam sampai menjelang pagi hari. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan gambaran anemia hemolitik yang ditandai anemia normositik normokrom dengan

retikulositosis disertai peningkatan bilirubin indirek dan aktivitas LDH serum. Anemia hemolitik ini adalah anemia hemolitik intravaskular yang ditandai oleh hemoglobinuria serta hemosiderinuria disertai skor NAP rendah, uji Ham dan *sugar water test* positif yang sesuai dengan PNH. Disfagia yang sering dikeluhkan penderita pada pagi hari merupakan akibat dari penurunan kadar *nitric oxide* pada saat serangan hemolitik yang terjadi malam hari.

Serangan hemolitik yang terjadi pada pasien ini dicetuskan oleh stress seperti pemberian transfusi *packed red cell* dan preparat besi yang mengakibatkan aktivasi komplemen, oleh karena itu disarankan agar kedua hal tersebut dihindari. Disarankan pula untuk melakukan pemeriksaan uji D-dimer secara berkala terutama bila pasien mengeluh nyeri pada abdomen, otot punggung untuk mendeteksi adanya trombosis. Perlu juga dilakukan pula evaluasi hematologik meliputi darah tepi dan sumsum tulang untuk mendeteksi transformasi PNH menjadi anemia aplastik, sindrom mielodisplastik atau leukemia mieloblastik akut.

## KEPUSTAKAAN

1. Parker CJ, Lee GR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Lee R, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.p.1264-88.
2. Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Lectures XIIIth meeting of the international society of haematology (European and African division). *J Haematol Istanbul, Turkey*.1995
3. Almonte L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria a case report and review of the literature. Available from: URL: <http://cibao.tripod.com/pnh.html>
4. Krefetz RG. Enzymes. In: Bishop ML, Engelkirk JD, Fody EP, editors. *Clinical chemistry*.4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2000.p.185-214.
5. McKenzie SB. Hemolytic anemia caused by intrinsic erythrocyte defects. In: *textbook of hematology*.2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins : 1996.p.221-43.
6. Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995; 86(9): 3277-86.
7. Johnson RJ, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: nature's gene therapy. *J Clin Pathol: Mol Pathol* 2002; 55 : 145-52.
8. Nafa K, Mason PJ, Hillmen P, Luzzatto L, Bessler M. Mutations in the PIG-A gene causing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are mainly of the frameshift type. *Blood* 1995; 86(12): 4650-55.

9. Yamada N, Miyata T, Maeda K, Kitani T, Takeda J, Kinoshita T. Somatic mutations of the PIG-A gene found in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995; 85(4): 885-92.
10. Nishimura J, Inoue N, Wada H, Ueda E, Pramoonjago P, Hirota T. A patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria bearing four independent PIG-A mutant clones. *Blood* 1997; 89(9): 3470-76.
11. Pramoonjago P, Wanachiwanawin W, Chinprasertsak S, Pattanapanayast K, Takeda J, Kinoshita T. Somatic mutations of PIG-A in Thai patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995; 86(5): 1736-39.
12. Luzzatto L, Karadimitris A. The molecular basis of anaemia. In : Provan D, Gribben J, editors. *Molecular haematology*. 1<sup>st</sup>ed. Hongkong: Blackwell Science; 2000.p.134-57.
13. Yoon JH, Park SS, Chang YH, Kim BK. Mutations analysis of the PIG-A gene in Koreans patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Clin Pathol* 2002; 55: 410-13.